

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

1017

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri BLACHER

Né le 14 Avril 1930, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
DE LA CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE
ALCOOLIQUE
ET DU CANCER SECONDAIRE DU FOIE
PAR L'HEPATOGRAMME (FROTTIS DU FOIE)

Président : Monsieur Etienne BERNARD (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Henri BLACHER

né le 14 avril 1930 à P A R I S

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
DE LA CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE ALCOOLIQUE ET
DU CANCER SECONDAIRE DU FOIE
PAR L'HEPATOGRAMME (FROTTIS DU FOIE)

-:-

Président : Monsieur Etienne BERNARD (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	(Hôtel-Dieu MENEGAUX
	(Salpêtrière MOULONGUET
	(Cochin QUENU
	(Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY JUSTIN-BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR-VALLERY- RADOT
Cliniques Obstétricales	LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	REWARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL	Pat.chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
Ana.Path.	{ OLIVIER G.	Pat.expéri- ment.	{ GERMAIN
	{ Melle GAU-		{ GOSSET
	{ THIER V.		{ LAURENCE
	{ BUSSER		{ LORTAT-JACOB
Bactério- logie	{ GOUYGOU	Path.Méd.	{ OLIVIER (Cl.)
	{ CHRISTOL		{ POILLEUX
Biol.Méd.	{ NEVOT		{ THOMERET
	{ BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	{ ETTORI	Pédiatrie	{ MAURICE
	{ POLONOVSKI J.		{ LOEPER
Dermato-syph.	{ DUPERRAT		{ BOUVIER
	{ TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD	Pharmacol.	{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
Hydrologie	{ CORNET		{ CASTAIGNE
	{ BOYER		{ CONTE
Hygiène	{ DEPARIS	Physiol.	{ DEROT
	{ BASTIN		{ DOMART
Mal.infect.	{ DEROBERT		{ LAMOTTE
	{ GAULTIER		{ LAROCHE
Médecine légale et du Trav.)	{ HADENGUE	Pneumo-phtis.	{ MACREZ
	{ DAVID		{ MILLIEZ
Neurochir.	{ LHERMITTE		{ PEQUIGNOT
	{ GRASSET		{ PERRAULT
Neurologie	{ LE LORIER	Psychiatrie	{ RAMBERT
	{ LEPAGE		{ ROYER
	{ MERGER		{ THIEFFRY
	{ MORIN		{ TURIAT
	{ RAVINA	Pédiatrie	{ WOLFROMM
	{ ROBEY		{ POLONOVSKI Cl.
	{ BREGEAT		{ MOZZICONACCI
Ophtal- mologie)	{ DESVIGNES		{ JOSEPH
	{ JUDET	Pharmacol.	{ Melle LEVY
Orthopédie	{ AUBRY		{ BARGETON
	{ MADURO	Physiol.	{ DEJOURS
Oto-rhino- laryngol.)	{ BRUMPT		{ PARROT
	{ CHABAUD	Physique }	{ DJOURNO
Parasito.	{ ABOULKER		{ GOUGEROT
	{ BARCAT	Médicale }	{ KREIS
Parasito col.	{ BAUMANN		{ BARUK
	{ CAUCHOIX	Pneumo-phtis.	{ PICHOT

MM.
 Psych.infant.N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 { CERNEA

MM.
 Urologie.....KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 { AMELINE
 { HUGUIER
 Clin.Chir. { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie.....N...
 { DREYFUS
 Clinique M. HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 { Melles DUMATRE
 Bibliothécaires..... { LE NOIR
 { LAURENT
 { QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A la Mémoire de mon Père,

A ma Mère,

Ils nous'ont consacré toute
leur vie.

L'immense affection dont ils
nous entourèrent, leur
travail, leurs conseils,
nous permirent de suivre la
voie que nous avions choisie.

Ils m'ont donné un exemple à
suivre, un modèle à atteindre.

Je leur dois tout.

Je leur dédie ces lignes en
témoignage bien faible de
ma reconnaissance.

A Robert et Lucien, mes frères,

En gage de notre profonde
affection et de notre
solide entente.

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551516_0038

A Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Laënnec,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Paul ISCH-WALL

Médecin de l'Hôpital Rothschild

Notre Maître qui, avec beaucoup
de bienveillance, voulut bien
nous aider de ses précieux
conseils dans ce travail.

En témoignage de notre recon-
naissance et de notre
respectueuse affection.

A tous nos Maîtres

A notre Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
DE LA CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE ALCOOLIQUE
ET DU CANCER SECONDAIRE DU FOIE
PAR L'HEPATOGRAMME
(FROTTIS DU FOIE)

-:-

INTRODUCTION

--

Jusqu'aux environs des années 1939, la ponction simple du foie, avec une aiguille intramusculaire banale, n'était guère utilisée qu'à titre de ponction exploratrice dans la recherche de suppurations localisées, de formations abcédées ou de kystes et plus rarement, pour faire le diagnostic de kala-azar par la constatation du parasite.

Nous nous proposons dans cette étude de montrer l'importance que peut avoir le frottis de foie, "l'hépatogramme" obtenu par ponction, lorsque, devant une hépatomégalie, se pose le diagnostic : cirrhose-cancer. Il s'agit donc ici, non pas de ponction-biopsie et d'étude histologique, mais de l'examen cytologique, du ponctuat, d'un hépatogramme. A la différence de la ponction-biopsie ou de la biopsie médicale exploratrice, la ponction du foie a pour but, non pas d'obtenir un fragment de tissu, mais bien une suspension des éléments hépatiques dans du sang, ou mieux de la sérosité.

L'application à la clinique du principe de cette méthode n'est pas tout à fait nouvelle, puisque déjà en 1895, Lucatello proposait de pratiquer la ponction exploratrice du foie avec une aiguille d'un diamètre de 1 mm. Von Hangemann, en 1904, ponctionne le foie et la rate avec un trocart. En 1907, F. Schnupfer, de Florence, insiste sur la possibilité de faire, in vitam, un diagnostic histopathologique précis

des maladies du foie et de la rate. Mais probablement du fait de la difficulté des méthodes proposées (le matériel obtenu était dilacéré ou inclus dans la paraffine) ou des altérations cellulaires que de telles méthodes provoquent fatalement, la ponction hépatique n'a été que peu suivie et n'a été faite pratiquement qu'à titre d'exploration dans les abcès ou les kystes. D'autre part, les tentatives de diagnostic de tumeurs sur le caractère morphologique des cellules isolées ne sont pas nouvelles : Beale, en 1860 ; Halpern en 1887 et Erlich en 1890 décrivent les cellules néoplasiques dans les expectorations. Sanders en 1864 dans les urines ; Churquet en 1879 dans les liquides d'ascite.

Depuis les années 1939, Froila en Italie, Paul Emile Weill, Noël Fiessinger, Perles et notre Maître Paul Isch-Wall en France, ont revalorisé l'hépatogramme dans le diagnostic des affections hépatiques.

Nous avons limité l'étude de l'hépatogramme au diagnostic différentiel de la cirrhose et du cancer secondaire métastatique, qui est de loin la forme la plus fréquente des cancers du foie.

Le diagnostic clinique est loin d'être toujours évident.

Si, en effet, il est facile chez un malade ayant déjà un épithélioma connu, et en particulier du tube digestif, d'interpréter une hépatomégalie, il est beaucoup plus difficile de le faire lorsque le cancer initial est passé inaperçu.

C'est le cas, notamment, des petits cancers en virole du tube digestif dont la symptomatologie est souvent bien fruste ou trompeuse et

où l'affection hépatique apparaît alors comme initiale.

La constatation d'un gros foie marronné, dur, fixé, irrégulier, sensible ou même douloureux, au bord inférieur débordant les fausses côtes de 2 à 3 cm, inégal et parsemé de noyaux, permettrait d'orienter le diagnostic.

Mais cet aspect classique est loin d'être toujours réalisé, car :

- les bosselures sont parfois difficilement perceptibles,

- quelquefois aussi, au lieu de se présenter enchassées séparément dans le parenchyme, elles semblent se grouper en une masse unique,

- le foie cancéreux peut garder longtemps son volume normal et ne superficialiser ces noyaux que très tardivement.

De plus, un cortège de signes vient souvent dérouter le diagnostic et évoquer la cirrhose.

A l'hépatomégalie, en effet, s'ajoutent souvent :

- des phénomènes douloureux, souvent précoces, à type de douleurs lancinantes de l'hypocondre droit, névralgies scapulaires droites entrecoupées parfois de névralgies phréniques et de hoquets,

- des troubles digestifs : anorexie, alternances de diarrhée et de constipation,

- une ascite souvent peu abondante, mince lame où la ponction montre un épanchement hémorragique ou séreux jaune citrin. Dans ce dernier cas, la formule du liquide peut être un trans-

sudat (comme on le trouverait dans une ascite par obstruction portale).

- une discrète circulation collatérale, qui accompagne fréquemment l'ascite et pourrait également faire croire à une cirrhose.

- un ictère aussi peut apparaître et compliquer la discussion du diagnostic. Ce peut être un ictère léger, mais ce peut être un ictère franc par compression des voies biliaires.

- Quant à l'état général, s'il évoque habituellement le cancer, il peut avoir également un aspect trompeur. Il existe, en effet, des formes fébriles, hyper-pyrétiques, ou au contraire hypothermiques (Gilbert) narastiques, anémiques, prolongées.

Nous verrons maintenant quels sont les tests fonctionnels utilisés et dans quelle mesure ils peuvent participer au diagnostic différentiel cirrhose-cancer.

Dans le cancer, il n'existe habituellement pas de perturbations de ces épreuves. Le processus néoplasique, au début tout au moins, laisse une quantité suffisante de parenchyme sain pour assurer d'une façon quasi-normale la presque totalité des fonctions hépatiques.

- l'épreuve de Rosenthal, à la bromosulfone phtaléine (B.S.P.) est le plus fidèle de tous les tests. Dans les affections anictériques, le test à la B.S.P. est très sensible aux altérations fonctionnelles même frustes.

Il est donc positif dans les gros foies alcooliques et la petite insuffisance hépatique. Il est inutilisable en cas d'ictères et difficile à apprécier en cas de subictères, car le colorant, bien qu'extraît correctement du sang,

ne passe pas dans la bile et régurgite dans le sang.

- le test de Gros :

C'est un test de l'atteinte parenchymateuse, celui de l'insuffisance hépatique liminaire, de la petite insuffisance hépatique. La réaction est fidèle et précoce et traduit surtout l'hypoalbuminémie. Elle est donc peu spécifique. On la trouve aussi positive dans les néphroses, amyloses, hypoprotéinémies de dénutrition. Elle est normalement d'au moins 2 cm³.

- la réaction de Hanger, à la céphaline-cholestérol :

- la positivité de cette réaction témoigne d'une hyperglobulinémie (surtout augmentation des gamma-globulines, associée à une diminution de la sérine).

Spécifique et très sensible, elle a une valeur diagnostique dans la petite insuffisance hépatique, dans les ictères par hépatite, mais n'a qu'une valeur pronostique dans les cirrhoses.

Elle est normalement négative.

- le test de Mac Lagan (Thymol)

- Normalement inférieur à 10 Unités Vernes. Beaucoup moins sensible que le test de Gros et Hanger, il reste longtemps négatif dans les ictères par obstruction : c'est le test des hépatites aiguës qui, lorsqu'il est nettement positif, différencie l'ictère de l'hépatite de l'ictère par cholestase. La floculation obtenue paraît due en particulier à l'augmentation des cénapses lipido-bêta-globuliniques.

- le dosage du cholestérol et du rapport cholestérol estérifié/total peut être normal dans les cirrhoses en phase de compensation. Ce n'est qu'au cours des poussées évolutives, et au fur et à mesure que progresse l'altération hépatique et que le cholestérol estérifié et le rapport s'abaissent.

- l'électrophorèse, dans les cirrhoses, montre habituellement une hypoalbuminémie associée à une hyper-gamma-globulinémie, mais ces modifications sont loin d'être spécifiques. On les retrouve aussi dans les hépatites aiguës, ictérigènes ou non.

- l'épreuve de la galactosurie provoquée :

- elle montre dans les cirrhoses, une augmentation de la concentration en galactose dans les deux premiers échantillons (comme dans les hépatites) mais l'élimination est retardée et prolongée. Certaines causes d'erreur en rendent l'interprétation prudente ; existence d'une lésion rénale qui, comme dans les épreuves du transit de l'eau, fausse les résultats, un trouble de l'absorption intestinale, une hyperthyroïdie.

En conclusion, les tests biologiques hépatiques sont des réactions très utiles au clinicien. S'ils sont intéressants pour étayer un diagnostic ou suivre un état hépatique, attribuer par exemple à une précirrhose l'origine d'une hémorragie digestive, ils ne donnent pourtant pas une véritable "signature sérique spécifique" d'un état déterminé et leur interprétation doit être prudente.

Dans les pages qui suivent nous étudierons successivement :

- la technique que nous avons employée et les moyens de coloration utilisés.

- la cellule hépatique normale quant à son aspect sur l'hépatogramme,

- la cellule cirrhotique et ses caractères aux différents stades de la cirrhose.

- l'aspect de l'hépatogramme dans le cancer secondaire du foie,

- et , avant de conclure, nous rapporterons quelques observations prises parmi les plus typiques, où la ponction simple du foie nous a permis, soit de confirmer un diagnostic, soit enfin de redresser un diagnostic erroné.

CHAPITRE I

TECHNIQUE

-:-

MATERIEL

A la différence des autres méthodes (ponction biopsie) la ponction simple du foie a pour but d'obtenir, non pas un fragment de tissu, mais bien une suspension des éléments hépatiques dans la sérosité.

L'intervention est très simple et ne nécessite ni attention particulière, ni instruments spéciaux. Le matériel courant est représenté par une seringue de verre de 10 à 20 cc et une aiguille simple employée pour les ponctions exploratrices. Il est seulement nécessaire que cette aiguille ait une longueur suffisante : d'environ 8 à 10 cm, en particulier chez les individus dont le pannicule adipeux est important. Le calibre interne optimum est de 7 ou 8/10 mm. Il est nécessaire que l'aiguille soit bien affilée, tranchante, au biseau bien aigu.

On prépare d'autre part quelques lames ordinaires pour préparations microscopiques, bien dégraissées et nettoyées au mélange alcool-éther.

SIEGE DE LA PONCTION

Le siège de la ponction varie selon les résultats fournis par l'examen physique :

a) la voie antérieure, sous-costale.

Elle est indiquée, lorsqu'il s'agit d'une hépatomégalie, en passant un peu latéralement, pour éviter les voies biliaires. Elle a l'avantage d'éviter de traverser la plèvre et le diaphragme. Elle met à l'abri d'une déchirure linéaire de la capsule de Glisson, comme peut en produire un brusque mouvement respiratoire, lorsque l'aiguille enfoncée dans le foie et fixée en dehors par le grill costal et la main de l'opérateur, ne suit pas les déplacements de la glande.

b) la voie inter-costale :

On ponctionne alors dans le 9ème ou 10ème espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure ou moyenne.

c) En cas de déformations hépatiques circonscrites : ce sont elles qui seront ponctionnées.

POSITION DU MALADE

Le malade se met en décubitus dorsal, la main droite sous la tête ; on repère le point de ponction, les téguments parfaitement désinfectés ; la seringue montée est alors saisie à pleines mains et le patient en apnée (bloqué en inspiration). On enfonce rapidement l'aiguille en pénétrant de 2 à 3 cm dans le parenchyme hépatique ; pas trop profondément de façon à ne pas le transpercer et à ne pas léser les vaisseaux de la face intérieure et du sillon transverse qui sont des zones vasculaires importantes. Il ne faudra pas non plus pénétrer trop superficiellement de façon à ne pas provoquer une éraillure de la surface du foie et de la capsule dont l'élasticité est suffisante pour obstruer l'orifice qui vient

d'être pratiqué. L'aiguille étant en place, on fait ensuite une tentative d'aspiration, puis le piston est ramené en le freinant à sa position d'équilibre. Si le piston est lâché brusquement, la pulpe contenue dans la lumière de l'aiguille est expulsée. Si, au contraire, on retire l'aiguille et seringue en aspirant la pulpe est aspirée dans le corps de la seringue et pratiquement perdue.

L'intervention, très rapide, ne doit pas durer plus de la période d'apnée volontaire dans laquelle se trouve le malade.

Cette première manoeuvre permet d'apprécier déjà la résistance des différentes couches rencontrées (peau, tissu cellulaire sous-cutané et foie lui-même).

PREPARATION DES LAMES ET COLORATION

Les fines particules (petits amas cellulaires) hépatiques contenues dans la lumière de l'aiguille sont projetées sur les lames par 3 ou 4 mouvements brusques du piston. Sur chacune de ces lames, on fait un frottis, ou mieux un étalement, qui est séché et fixé à la flamme douce ou à l'air.

La coloration que nous avons pratiquement toujours employée est la méthode panoptique de Pappenheim (May-Grünwald-Giemsa), la même que celle employée par les hématologues.

Réactif nécessaire : solution de May-Grünwald
solution pure de Giemsa.

Fixation : les lames sont séchées à l'air ou à la flamme douce et posées dans une boîte de Pétri sur des bâtonnets de verre.

Coloration :

On verse 20 gouttes de la solution de May-Grünwald sur chaque lame qui est laissée en contact 3 minutes.

On ajoute ensuite 20 gouttes d'eau distillée neutre laissée 3 minutes.

Puis le liquide est rejeté, et sans laver, on verse sur les lames la dilution de Giemsa rapide au 10ème qui est laissée en contact 15 à 30 minutes.

On rince ensuite à l'eau distillée jusqu'à la disparition du colorant et l'on sèche.

La dilution de bleu de Giemsa rapide est préparée en versant 0,5 cm³ de solution pure (20 gouttes) dans 10 cm³ d'eau distillée. L'eau distillée doit être bouillie, refroidie et conservée dans un récipient fermé, à l'abri du gaz carbonique.

La solution pure est versée dans un verre ou une éprouvette gradué et l'eau distillée ajoutée rapidement. On mélange avec un agitateur et l'on verse sur les lames.

En pratique, il faut sensiblement 3 cm³ pour couvrir une lame et nous comptons 2 gouttes de Giemsa par cm³ d'eau distillée, soit donc 6 gouttes par lame à examiner, que nous mettons dans le tube gradué.

L'opération peut être recommencée si la coloration est trop faible.

RÉSULTAT DE LA COLORATION

- Les noyaux des cellules hépatiques sont colorés en lilas rose foncé.
- Les nucléoles en rose clair.
- Les protoplasmes en bleu pâle ou gris rose.

- La basophilie se traduit par une tonalité bleue et l'éosinophilie par une teinte rose.

Autres méthodes :

GIEMSA :

Les lames sont séchées à l'air, puis plongées dans l'alcool méthylique pendant 15 minutes et sont séchées sans laver, puis elles sont recouvertes avec la solution de Giemsa au 1/10ème comme précédemment.

Cette coloration permet de reconnaître facilement les éléments sanguins accompagnant les cellules hépatiques, les protoplasmes basophiles sont en bleu et acidophiles roses.

Le protoplasme est bleu, dans les lymphocytes, les plasmocytes et les monocytes.

Il est coloré en rose dans les leucocytes basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles, mais cette coloration a l'inconvénient d'altérer les protoplasmes hépatiques en dissolvant les graisses.

COLORATION DE PAPANICOLAOU :

- elle colore les noyaux des cellules hépatiques en rouge brun foncé et les cytoplasmes en vert.

Si la structure du cytoplasme est plus fine, celle du noyau l'est moins que par la coloration de Pappenheim et est beaucoup plus complexe.

CHAPITRE II

TOLERANCE - INCIDENTS - ACCIDENTS

-:-

La tolérance a été constamment excellente. Sur plus de 600 ponctions de foie faites par notre Maître Isch-Wall, à l'Hôpital Rothschild, il n'y eut jamais, ni accidents ni complications.

Nous n'avons en particulier jamais observé comme l'ont rapporté Chiray, Fiessinger et M. Roux, dans la ponction-biopsie :

- ni accidents hémorragiques (hématomes en galette inter-hépto-phrénique : 7 exemples cités par Raby dans la ponction-biopsie).

Et bien que Fabre et Cruveilhier signalent qu'au cours de l'évolution des cirrhoses, on puisse rencontrer des zones ecchymotiques intra-hépatiques ou dans les cancers du foie, voire de vastes épanchements sanguins siégeant à l'intérieur de la glande, nous n'avons jamais eu d'accidents.

- ni accidents infectieux dûs par exemple à une inoculation par faute d'asepsie ou plus rarement à une irruption de pus par l'orifice de sortie (Hendersen et Leroy des Barres).

- ni infections d'origine biliaire, lorsque la ponction ramène de la bile (2 fois sur 80 ponctions-biopsies pour Rivière). Hoffmann et

Rosenthal signalent un cas de mort par ce mécanisme : péritonite biliaire au cours d'un ictère par obstruction après P.B.F.

La manoeuvre est très peu douloureuse. La douleur n'est pas supérieure à celle d'une banale ponction exploratrice et cesse avec l'intervention. L'emploi d'anesthésique n'est donc pas justifié.

Dans un tiers des cas, l'hypocondre droit reste pendant quelques heures simplement un peu sensible dans la région voisine du point de ponction. Lorsqu'on emploie la voie intercostale, il persiste une sensibilité locale réveillée seulement par la palpation profonde.

Nous n'employons, à titre de préparation, les barbituriques ou les opiacés que chez les sujets particulièrement pusillanimes ou au psychisme inquiet ou anxieux.

Quant au foie lui-même, la ponction est d'une parfaite innocuité. A la nécropsie, les traces de la ponction-biopsie ne sont pas en général retrouvées, même si celle-ci a été faite 24 heures avant la mort (observation citée par Cazal d'un malade décédé d'hémoptysie cancéreuse).

L'incident de la ponction proprement dite, en pratique le seul, se résume à la ponction blanche : le frottis ne montre que des globules sanguins sans éléments cellulaires hépatiques ou ne montre rien. Le cas peut se voir :

- dans les foies cirrhotiques très durs (ou même au cours de la ponction-biopsie) ; le petit cylindre de tissu hépatique peut avoir une base d'implant fibreuse très solide et ne pas être sectionné et aspiré.

- ou bien, au contraire, dans les foies très mous dont les lobules s'écartent au passage de l'aiguille.

Dans ces cas, pour augmenter l'intensité de l'aspiration, nous prenons une grosse seringue de 20 cc et nous poursuivons la traction sur le piston en enfonçant l'aiguille et en la retirant. La manoeuvre est faite rapidement avec une aiguille à biseau long et bien tranchant.

Signalons aussi qu'un frottis fait d'éléments hépatiques normaux ne peut absolument pas infirmer un diagnostic de cirrhose ou de cancer.

·CONTRE-INDICATIONS DE LA PONCTION :

Elles sont considérablement plus limitées que celles de la ponction-biopsie.

Nous y avons renoncé dans les maladies hémorragipares, chez les malades ecchymotiques, lorsqu'il existait des signes cliniques évidents de fragilité capillaire ; dans les hémopathies hémorragiques, chez les cachectiques, chez les asystoliques décompensés (danger de syncope). Dans les cas douteux où la clinique rendait plausible la possibilité d'incidents hémorragiques, nous nous sommes entourés de précautions : temps de saignement, temps de coagulation, et quelquefois de prothrombine.

CHAPITRE III

LA PONCTION NORMALE

ARCHITECTURE DU FOIE ET ELEMENTS NORMAUX

-:-

I.- ARCHITECTURE DU FOIE NORMAL

a) Le lobule hépatique

Le parenchyme hépatique est formé par la réunion de massifs cellulaires : les lobules hépatiques dont le centre est occupé par la veine centrolobulaire, ramification de la veine sus-hépatique et la périphérie par des ramifications de la veine porte. Des capillaires les traversent et relient la veine sus-hépatique et la veine porte.

Les capillaires sanguins sont très riches. Tout ce qui, dans le tissu hépatique, n'est pas travée cellulaire est capillaire sanguin, dont le calibre varie de 10 à 15 μ . Leur paroi endothéliale manque à peu près partout et la cellule hépatique est au contact même du sang. Les capillaires sanguins conservent leurs enveloppes de fibrilles grillagées de réticuline ; ce sont des sinusoides. Ils sont toujours ouverts.

Par conséquent, les cellules parenchymateuses épithéliales sont disposées entre deux systèmes d'arborisation qui s'interpénètrent :

- le système porto-artério-biliaire
- le système sus-hépatique.

Sur les coupes, les sections du système porto-artério-biliaire constituent les espaces portes de Kiernan, de forme sensiblement triangulaire et contenant :

- une grosse veinule (branche de la veine porte), le plus grand élément,

- une petite artériole (branche de l'artère hépatique), le plus petit élément,

- un canalicule biliaire tapissé par des cellules épithéliales dont les noyaux caractéristiques, sphériques ou ovoïdes, abondamment munis de chromatine, sont bien visibles dans la lumière du vaisseau. Leur cytoplasme est clair ou finement réticulé. L'alternance régulière sur les coupes des espaces portes et des sections sus-hépatiques définissent histologiquement le lobule hépatique. Le lobule hépatique n'est pas, comme on l'envisage trop schématiquement, une masse polyédrique à sections hexagonales, mais une formation allongée dont seules la base et les sections normales à l'axe donnent des images à peu près hexagonales.

b) la travée hépatique :

Autour des veines sus-hépatiques sont des travées cellulaires rayonnantes séparées par des capillaires sanguins à disposition radiaire à partir de l'axe.

Ces travées hépatiques (Remak) peuvent être considérées comme des tubes glandulaires sécrétisseurs à paroi épaisse constituée par des cellules parenchymateuses : grands éléments polyédriques avec un gros noyau nucléolé ; quelquefois deux noyaux, au cytoplasme finement granuleux.

Le canalicule biliaire central représente la lumière du tube, origine des voies biliaires

(sécrétion externe). Les capillaires biliaires qui cheminent tout au long des travées et s'anastomosent comme elles sont très difficiles à voir dans un parenchyme normal avec les procédés banaux de coloration en raison de leur grande finesse. Par contre, on les voit remarquablement bien dans les rétentions biliaires et les ictères où ils sont dilatés et remplis de dépôt biliaire.

Entre les travées, le sang circule dans de fins vaisseaux tapissés par un endothélium particulier constitué par les cellules de Kupfer (système réticulo-endothélial).

Autour des travées, les cellules de Kupfer sécrètent un réseau serré de fibres grillagées de réticuline, squelette du lobule (Perdreau).

On distingue dans le lobule trois régions fonctionnelles et topographiques :

1° la région péri-lobulaire (périportale, espace de Kiernan) irriguée par du sang neuf venant de la veine porte ou de l'artériole hépatique ; donc riche en matériaux alimentaires et en oxygène : c'est la zone la plus active. Le tissu conjonctif d'ailleurs n'existe qu'à ce niveau.

2° La région centro-lobulaire (péri-sus-hépatique), pauvre en oxygène et en matériaux alimentaires et chargée de gaz carbonique ; c'est la moins active.

3° La région intermédiaire méso-lobulaire, entre les deux.

II.- LES ELEMENTS DE L'HEPATOGRAMME NORMAL

a) Eléments du sang circulant :

Leur présence s'explique par la richesse en sang du foie. La lésion déterminée par la ponction amène un nombre variable d'hématies plus ou moins important. Une ponction bien réussie, bien lisible, ne doit donner que très peu de sang et presque uniquement des éléments hépatiques isolés ou en amas. Les globules blancs ont les mêmes caractères que ceux du sang circulant. Leur importance est grande pour les diagnostics des processus inflammatoires chroniques. Le rapport entre le nombre de globules blancs et de globules rouges sur l'hépatogramme est normalement le même que dans le sang circulant. Dans les hépatites chroniques il existe une polynucléose et une lymphocytose locales.

Les plaquettes se présentent isolées ou en amas.

b) Eléments de la paroi thoraco-abdominale et du revêtement hépatique :

Le foie est recouvert d'une enveloppe fibro-séreuse, continuation du péritoine pariétal. Une tunique fibreuse revêt complètement l'organe, mais les éléments de la séreuse hépatique ou pariétale sont rares. Leur protoplasme est inexistant, le noyau est petit et central.

On peut trouver également des éléments adipeux du tissu cellulaire sous-cutané ou de la séreuse péritonéale : ce sont, soit des cellules adipeuses au noyau repoussé à la périphérie et dont le cytoplasme est occupé par une grosse goutte de graisse neutre, soit encore des gouttes de graisse libre.

c) La cellule hépatique :

C'est l'élément qui nous intéresse le plus.

- **FORME** : Les cellules peuvent se présenter, sur le frottis, soit isolées : c'est le cas le plus favorable ; soit groupées en amas de 4 ou 5.

Lorsqu'elle se présente isolée, la cellule hépatique n'est pas déformée par la compression réciproque des autres cellules. Sa forme n'est plus alors polyédrique mais sensiblement sphérique. Son volume est plus important et les détails cytologiques plus aisément perceptibles, plus évidents, plus nets.

Ses dimensions importantes varient de 20 à 30 μ , selon les stades du fonctionnement.

- **MEMBRANE** : Les limites de la cellule hépatique sont le plus souvent bien nettes, quelquefois floues, régulières ou plus rarement largement festonnées.

Il n'existe pas de vraies membranes, mais une condensation protoplasmique, un exoplasme (Jordan) qui borde la périphérie cellulaire et simule une vraie membrane.

- **CYTOPLASME** : Il est fait d'une masse fondamentale homogène, finement granuleuse, de réfringence variable, selon les moments, et donnant au protoplasme un aspect granité. Il est coloré en bleu pâle par le May-Grünwald-Giemsa.

Sur le fond de la substance fondamentale existe constamment dans les cellules normales, un piqueté de fines inclusions violettes, de taille très petite, fortement basophiles et qui contribuent à donner au cytoplasme sa basophilie.

La signification de ces inclusions varie selon les auteurs :

- Pour Frola, elles seraient identiques à celles que Transbuti a décrites dans le foie d'un batracien, le Spelerpes Fuscus, où elles paraissent être en rapport avec la fonction biliaire. En effet : elles sont absentes des cellules dégénérées ; elles varient en nombre selon les conditions physiologiques (jeûne, qualité des repas) ; elles ne prennent pas les réactions caractéristiques du glycogène et des graisses ; elles s'accroissent dans les états d'hyperhémolyse.

Ces éléments que Frola appelle "Granulations bilifères" font donc partie du cytoplasme normal et, selon cet auteur, sont destinées à la sécrétion de la bile.

- Jordan, au contraire, pense que beaucoup de ces inclusions sont des granules de glycogène ; elles augmentent en nombre et sont bien visibles après absorption d'hydrate de carbone et disparaissent avec le jeûne ; elles sont facilement colorables par la solution iodée de Lugol après fixation de l'alcool.

- Nous avons constaté, en effet, qu'elles augmentaient après les repas et en particulier les repas riches en glucides mais nous n'avons pas pu mettre en évidence leur coloration sélective par le Lugol.

D'autre part, nous pensons que le pigment biliaire dans les conditions normales, est trop dilué pour être visible et lorsqu'il apparaît, dans les rétentions, par exemple, il se présente sous la forme de petits grains noirs ou bruns foncés, très denses, d'aspect angulé.

Aussi, nous rangeons-nous à la conception de

Policard, selon laquelle ces inclusions plus ou moins régulières seraient en réalité des images de coagulation protéique sur laquelle se fixe le glycogène qui imprègne diffusément tout le cytoplasme et ne paraît pas localisé dans certaines formations, ni dissous dans certaines vacuoles.

Les éléments graisseux sont visibles dans les cellules normales sous la forme de taches arrondies intracytoplasmiques de très petite taille, faiblement chromophiles, toujours moins colorées que le reste du cytoplasme sur lequel elles tranchent par leur pâleur. Dans les conditions normales, elles ne sont pas plus de 2 par cellule et l'on ne les retrouve pas sur toutes les cellules. Elles ne se trouvent d'ailleurs que dans les cellules de la région périportale. Leur siège est le plus souvent périnucléaire. Leur existence dépend du régime et du stade de la digestion. Elles sont particulièrement nettes après le repas chez les obèses.

Les vacuoles sont de petites formations parfaitement rondes, régulières, optiquement vides. Pour Jordan, les vacuoles représenteraient des mitochondries gonflées et vacuolisées.

- Les corps de Berg

Les colorants basiques révèlent des organismes à structure bien définie : "les blocs et granules de Berg".

Ils sont très polymorphes : ce sont des grains homogènes arrondis dont la taille varie de 0,5 à 3 μ de diamètre, quelquefois tubulés et sinueux, en virgule, ou annulaires limitant des vacuoles centrales. Ils sont inconstants.

Leur localisation intraprotoplasmique est très variable :

- le plus souvent ils affectent une disposition périnucléaire en couronne pouvant masquer le noyau.
- d'autres fois, ils sont diffus et disséminés dans tout le cytoplasme.
- plus rarement, ils se trouvent le long de la membrane cellulaire.

Ces variations sont groupées par zone selon les 3 zones du lobule :

- zone centro-lobulaire : c'est la région où les cellules hépatiques sont le plus basophiles et très riches en corps basophiles qui se présentent sous forme de grosses granulations de 2 à 4 μ ou de filaments plus ou moins allongés, colorés en violet par le May-Grünwald-Giemsa.
- zone intermédiaire : les corps de Berg sont plus petits et moins nombreux.
- zone périphérique : la basophilie cytoplasmique est diffuse et les corps de Berg sont très rares, ou absents, ou quelquefois se présentent sous une forme finement fibrillaire.

- LE NOYAU

Il est parfaitement visible et bien net, sphérique. Ses dimensions varient de 6 à 10 μ selon l'état de fonctionnement avec une taille moyenne, autour de 8 μ .

Il est le plus souvent central ou parfois légèrement excentrique, paracentral.

Le pourcentage moyen normal de cellules binucléées : 11 % pour N. Fiessinger augmente après les agressions toxiques, au cours des régénérations. On ne rencontre jamais de figures de mi-

tose. Le noyau possède un réseau chromatinien assez dense avec quelques petits blocs de chromatine périphérique disposée en fines croutelles. Il existe un rapport quasi-constant entre la taille du noyau et la grandeur linéaire de la cellule. Ce rapport nucléoplasmatique se situe très près de $1/4$.

Le nucléole, toujours bien net, est situé à égale distance du centre et de la périphérie cellulaire. Le nombre de ces nucléoles varie selon l'origine de la cellule et de sa place dans le lobule hépatique.

Ainsi, le nombre moyen de nucléoles est de 3 dans la zone périportale, 2,5 dans la zone intermédiaire, 1,8 dans la zone centrale (Maccary). Ces nucléoles sont toujours sphériques, mais de taille et de répartition inégales.

La chromatine est disposée autour des nucléoles en de petites formations variées (triangulaires, ovales) pouvant parfois dessiner un anneau complet périnucléolaire: c'est la "chromatine associée au nucléole" des Anglo-Saxons.

Aux différents stades de fonctionnement, correspond une structure morphologique spécifique de la cellule dont l'étude est basée sur les relations entre noyaux et les corps de Ferg.

- Au stade de synthèse protéique (phase d'activité, d'excrétion), il n'existe qu'un seul nucléole dans un gros noyau clair à membrane mince. Les corps basophiles intra-cytoplasmiques sont peu nombreux et disposés à la périphérie.

- Au stade de repos, le noyau est de taille moyenne avec un ou plusieurs nucléoles et des corps basophiles intra-cytoplasmiques granulai-

res de topographie diffuse.

- D'autre part, il y a parallélisme entre la diminution de taille du nucléole et la basophilie cytoplasmique (Macary).

-LA CELLULE DE KUPFER :

"Elle représente le prolongement intra-hépatique du système réticulo-endothélial" (Wolf-Neel).

FORME :

Ce sont des éléments étoilés, triangulaires ou en fuseau, envoyant souvent des prolongements entre les cellules hépatiques, prenant quelquefois contact avec les canalicules biliaires intra-hépatiques.

Ces cellules fusiformes, allongées, peuvent quelquefois, dans la "position phagocytaire digestive" (Pfühl) prendre un aspect pléthorique, ventru ; elles sont alors bourrées d'enclaves, de pigments, de graisse, de glycogène et de produits phagocytés. Elles font alors hernie dans la lumière des vaisseaux.

Ses dimensions sont donc très variables pouvant aller de 10 à 100 μ . Les bords sont irréguliers et traduisent l'arrachement syncytial. Le noyau est grand par rapport au volume cellulaire, aplati, allongé, quelquefois arrondi. Il possède un très fin réseau chromatinien et quelquefois un ou deux nucléoles visibles.

- RELATIONS ENTRE LA CELLULE DE KUPFER ET LES CORPS DE BERG :

Les corps de Berg se trouvent rarement dans la cellule de Kupfer lorsqu'il existe

une atteinte hépatique. Par contre, ils apparaissent lorsque la cellule de Kupfer se multiplie ou se mobilise.

En outre, les corps de Berg disparaissent quand il existe des pigments (bile ou fer).

CHAPITRE IV

ASPECT CYTOLOGIQUE DU FOIE CIRRHOTIQUE AUX DIFFERENTS STADES

-:-

Dans le passage de la stéatose alcoolique isolée à la cirrhose annulaire atrophique ou hypertrophique, il existe trois étapes. Dans chacune d'entre elles, nous étudierons l'allure des lésions cytologiques.

I.- STEATOSE ANATOMIQUE ISOLEE

La stéatose constitue le substrat habituel des gros foies alcooliques : 53 fois sur 61 cas, soit 87 % des cas (Cachera), mais celle-ci n'apparaît que relativement tard au cours de l'intoxication alcoolique et pour Cachera et Lamotte, l'alcoolisme doit dater d'au moins 10 ans pour qu'apparaisse l'infiltration grasse étendue.

Cette première étape dans le passage de la stéatose à la cirrhose annulaire est réversible. Les cellules stéatosées laissent derrière elles, lorsque l'infiltration disparaît, des cellules hépatiques normales. La stéatose est une surcharge et non une dégénérescence. Il est curieux du reste de voir la forme arrondie, l'intégrité structurale du noyau dans un cytoplasme à peu près virtuel autour d'une énorme bulle lipidique. Quelquefois, on voit des divisions nucléaires, mais jamais mitotiques dans des cellules ayant d'importantes enclaves lipidiques, témoignage

certain de vitalité cellulaire. Mais la surcharge et la dégénérescence sont deux phénomènes qui peuvent quelquefois coexister (Loisy, Planchu, et Guy Albot). La stéatose reste longtemps isolée : elle s'observe chez les 4/5èmes des alcooliques n'offrant pas de signes cliniques de cirrhose (Cachera).

Allure des lésions cytologiques :

Lorsque la surcharge est discrète, elle se manifeste à l'échelon cellulaire par des vésicules intra-cytoplasmiques, lacunes arrondies vides de toute matière, le May-Grünwald dissolvant les graisses, dont la taille atteint un ou deux diamètres nucléaires, peu nombreuses. Quelquefois, des gouttes beaucoup plus petites dont les dimensions sont de l'ordre de la moitié ou du tiers du diamètre nucléaire criblent les plages cellulaires. Les bulles ne modifient pas sensiblement le volume de la cellule hépatique qui les porte, se contentant de refouler son noyau.

Le cytoplasme normal granuleux est reconnaissable entre les enclaves lipidiques.

Lorsque la surcharge est plus importante, les bulles graisseuses peuvent atteindre une grande taille et doubler ou même tripler les dimensions cellulaires primitives.

Le noyau ne manque pratiquement jamais dans les cellules grasses. Lorsque la surcharge est modérée, il est refoulé à un pôle de la cellule. Il est fortement étiré à la surface de la vésicule lipidique lorsque cette dernière a multiplié plusieurs fois le volume cellulaire, mais il reste très chromatophile et sa chromatine est normale, son nucléole bien visible.

Dans les cellules qui contiennent de minuscule-

les gouttes de graisse, les corps de Berg sont très nombreux, mais leurs dimensions sont très réduites. Elles contiennent seulement un fin piqueté de corpuscules basophiles faisant une auréole à paroi épaisse autour des gouttes de graisse.

Lorsque les gouttes de graisse sont de taille moyenne, les corps de Berg basophiles sont situés entre ces vésicules qu'ils délimitent toujours régulièrement.

Dans les cellules à grosses gouttes graisseuses, le cytoplasme contenant un noyau aplati ne renferme que rarement quelques blocs de Berg minuscules périnucléaires.

II.- HEPATITE CIRRHOGÈNE STEATOSIQUE

C'est le stade de l'hépatite diffuse parenchymateuse et mésenchymateuse, l'étape charnière où la récupération est encore possible. Il existe simultanément des nodules hyperplasiques de régénération et des zones où évolue la sclérose.

L'hépatogramme présentera donc deux variétés de lésions cellulaires :

- les unes, irritatives, réversibles,
- les autres, dégénératives, irréversibles.

a) l'atteinte cellulaire réversible :

En même temps qu'elles se libèrent progressivement de la graisse, les cellules hépatiques apparaissent irrégulières et boursoufflées au niveau de certaines ponctions, dans les nodules hyperplasiques. Il s'agit là d'une lésion réversible, irritative : "La clarification généralisée", dont les

cellules claires, oedémateuses ont été décrites par Guy Albot en 1931 et appelées "Balloons cells" dix ans plus tard par les Anglo-Saxons.

Le cytoplasme, tantôt clair, tantôt éosinophile, semble varié d'un malade à l'autre et, chez certains malades, dépend de l'état physiologique (à jeun ou non). En période digestive, la cellule est plus volumineuse, plus granuleuse, que chez le sujet à jeun.

Des grains chromatophiles se voient dans ces cytoplasmes épars dans une substance amorphe, ne prenant pas les colorants. La dispersion de ces particules cytoplasmiques peut être très importante.

Souvent, dans un cytoplasme à granulations peu dissociées, il existe de petites vacuoles dont le bord irrégulier et la petite taille ne permettent pas de les confondre avec les bulles optiquement vides, bien circulaires et plus volumineuses. Elles ne se colorent pas en noir avec l'acide osmique et ne prennent pas le carmin de Best.

Cet état pourrait être étiqueté "Oedème cellulaire" puisque le volume cellulaire est accru.

Le cytoplasme, refoulé à la périphérie de la bulle, garde ses propriétés normales. Il contient du glycogène, quelquefois des pigments biliaires. Ce sont des cellules réactionnelles, qui produiront plus tard en se multipliant les nodules d'hyperplasie compensatrice.

b) L'atteinte cellulaire dégénérative :

Dans les zones où la ponction intéresse la fibrose, les cellules hépatiques apparais-

sent, au contraire des précédentes, en voie de dissociation, d'atrophie ou de disparition.

Ce sont des cellules sans graisse présentant des signes de souffrance évidente :

- taille, coloration inégales. Ces cellules, dont le protoplasme en dégénérescence homogène atrophique avec parfois pycnose des noyaux (lésion dégénérative irréversible), le protoplasme perd son aspect granité normal, au protoplasme sombre, homogène, évolueront vers la travée scléreuse cicatricielle comme l'a montré Guy Albot en 1931.

III.- HEPATITE CIRRHOGENE CYTOLYTIQUE

C'est le stade de la cirrhose confirmée.

La structure lobulaire a disparu par prolifération des régions parenchymateuses indemnes associées à l'extension progressive du tissu fibreux. Le remaniement architectural porte à la fois sur la taille et la charge cellulaires.

L'altération fondamentale est la dégénérescence homogène atrophique marquée par des lésions nucléo-cytoplasmiques.

Il n'y a plus de stéatose, ou très peu. Il ne persiste que quelques rares vésicules lipidiques isolées.

a) La lésion cytoplasmique :

Les cellules hépatiques normales sont rares. La plupart des cellules ont un cytoplasme sombre, trouble, homogène, quelquefois exagérément granuleux. Les contours sont flous.

L'atrophie cellulaire est très fréquente. Elle est marquée par la diminution de la charge

glycogénique, puis de la réduction du volume cellulaire qui, lorsqu'elle est intense, peut aller jusqu'à leur disparition. La fonte cellulaire entraîne la confluence des cellules voisines.

On note quelquefois quelques cellules hypertrophiques avec cytoplasme clarifié, homogénéisé, à gros noyau et gros nucléole. A cette homogénéisation diffuse, avec tuméfaction trouble fait suite la vacuolisation cytoplasmique contemporaine de la vacuolisation nucléaire. Cette dernière est suivie de dégénérescence circonscrite (Frola) avec fragmentation. C'est le stade de nécrose. Une nécrose, si elle n'est pas tout de suite remplacée par des cellules respectant la structure trabéculaire est comblée par du tissu conjonctif jeune qui se transforme en tissu fibreux cicatriciel (Cazal). C'est le mécanisme de la fibrose, cicatrisation post-nécrotique.

L'infiltration pigmentaire est fréquente : hémosidérine ou souvent pigments biliaires disséminés sous la forme de petits organites polygonaux, brun-noirâtres, très réfringents.

Dans les cellules à petits noyaux aux dimensions réduites, les corps de Berg sont peu nombreux ou absents. Ils semblent alors finement fragmentés ou dissous car ces cellules présentent une légère basophilie périnucléaire.

Dans les grandes cellules claires, hypertrophiques à gros noyaux et gros nucléoles, la charge basophile du cytoplasme est élevée, supérieure à la normale et les corps de Berg périnucléaires sont souvent nets.

b) Les lésions nucléaires :

Le noyau reste longtemps indemne alors que le cytoplasme a déjà subi des altérations profondes.

L'anisocaryose est fréquente mais peu importante et très loin d'atteindre les variations monstrueuses que l'on trouve, comme on le verra plus loin, au cours des cancers du foie.

Alors que la caryolyse est rare, la pycnose est assez fréquemment observée.

Les altérations nucléaires sont polymorphes et peuvent affecter des aspects de dégénérescence variés.

- dégénérescence pseudo-hyperplasique, avec un grand noyau clair de taille doublée ou triplée et un nucléole important, comme on en trouve par exemple dans les cellules hypertrophiées au cytoplasme clarifié, homogénéisé.

- dégénérescence vacuolaire : caryolyse circonscrite où le réseau de chromatine disparu n'apparaît que sous la forme d'un anneau éosinophile.

- dégénérescence nucléolaire : le nucléole apparaît gonflé et contient quelques minuscules corps réfringents.

- dégénérescence atrophique où l'on note la présence, comme pour le cytoplasme au stade de vacuolisation d'une vacuole unique, grande et régulière. Les corps basophiles de Berg diminuent en taille et en nombre ; par conséquent, la basophilie protoplasmique devient homogène sans disparaître.

Cette atrophie est souvent associée à une

surcharge de pigments biliaires. Dans ces cas, les corps de Berg sont absents ou disséminés dans la zone de protoplasme éloignée des granules de pigment.

Chronologiquement, il existe d'abord une zone circonscrite d'hypocolorabilité puis de fragmentation et enfin de fusion chromatinienne.

Quant aux cellules de Kupfer, dans les régions en voie de sclérose, elles apparaissent volumineuses.

Lorsque le phénomène de cholostase est important, ces cellules de Kupfer se chargent de pigments : il existe une précipitation directe des pigments biliaires sanguins en excès dans le cytoplasme kupférien sous forme de grains de petite taille : athrocytose (Cazal).

ASPECT DE LA REPARATION CELLULAIRE :

Aux étapes de stéatose anatomique isolée et d'hépatite cirrhogène stéatosique correspondent des lésions qui, nous venons de le voir, peuvent être réversibles.

Cette régénération parenchymateuse se fait à partir de cellules intactes par amitoses surtout. Elle aboutit à la formation de "nodules régénératifs" se substituant aux nodules normaux. Cette régénération n'aboutit pas à la production de tissu normal : en effet :

- la structure lobulaire n'est pas respectée.

- les travées sont plus larges et contiennent davantage de cellules.

- la vascularisation y est moins intense.

- la continuité des arborisations capillaires n'est pas respectée.

Les cellules de régénération elles-mêmes présentent certains caractères particuliers :

- ce sont le plus souvent de grandes cellules hypertrophiques plurinucléées (bi ou trinuécléées) réalisant quelquefois de véritables plasmodes à nombreux noyaux.

- L'anisocaryose bien que modérée, est pratiquement constante. Les noyaux sont le plus souvent volumineux et chromatophiles.

CONCLUSION A L'ETUDE DE LA CELLULE HEPATIQUE CIRRHOTIQUE

Les lésions de la cellule hépatique cirrhotique, étudiées sur l'hépatogramme nous semblent assez nettes et spécifiques pour pouvoir poser le diagnostic de cirrhose.

La ponction hépatique, aveugle nécessairement, et pouvant intéresser aussi bien un nodule hyperplasique de régénération qu'une zone en voie de nécrose, ne peut affirmer qu'il s'agit de l'un plutôt que de l'autre stade de la cirrhose. Par contre, au cas où plusieurs hépatogrammes, pratiqués en des endroits différents montreraient des lésions identiques, la ponction permet un diagnostic de grande probabilité du stade évolutif.

CHAPITRE V

ASPECT CYTOLOGIQUE DES METASTASES CANCEREUSES DU FOIE

-:-

L'étude de la cytologie cancéreuse n'est pas nouvelle puisque Chuquet en 1879 et Astanin en 1895 tentaient déjà la recherche de cellules néoplasiques dans les liquides d'ascite ancienne. Mais la ponction des tumeurs elles-mêmes est plus récente et c'est en 1926 que Young, le premier, préconise la ponction de prostate cancéreuse et en décrit la technique.

En France, P.E. Weil, P. Isch-Wall et Suzanne Perles montrent l'importance de la ponction dans les néoplasies spléniques. Frola en Italie, étudie la cellule hépatique dans la plupart des maladies du foie.

P.E. Weil et Isch-Wall utilisent la coloration de May-Grünwald-Giemsa. Frola emploie plusieurs colorants : l'hématoxyline Soudan III sur une lame afin de mettre en évidence les substances lipidiques et la méthode de Best sur l'autre pour colorer le glycogène.

Nous avons employé comme notre Maître Paul Isch-Wall, la coloration M.G.G. (Pappenheim). Nous n'avons utilisé qu'à titre de curiosité la coloration de Papanicolaou, qui, en contrepartie de sa complexité, ne donne qu'un léger surplus de détails cytoplasmiques alors que la structure nucléaire paraît plus nette avec

la méthode de Pappenheim. Nous en rapportons plus loin les résultats.

a) Taille de la cellule néoplasique :

Ces cellules sont généralement de taille très supérieure à celle du type cellulaire dont elles dérivent. Mais ce n'est pas tant la taille que les inégalités de volume, souvent très marquées qui nous ont paru être le fait le plus frappant, et nous avons constaté, de façon presque absolue, la constance de ces inégalités de taille à l'examen des divers prélèvements.

En 1933 déjà, Vernel et son élève Scherschulskaja se sont préoccupés de la taille des cellules cancéreuses. De leurs mensurations précises, il ressort que les cellules cancéreuses sont augmentées de taille par rapport à la cellule originelle normale. Toutefois, l'augmentation de taille de la cellule n'est pas spécifique de la malignité car elle frappe des tumeurs bénignes.

Par ailleurs, la ponction d'un gros foie de structure hétérogène qui montre des cellules hépatiques normales peut faire suspecter un cancer secondaire car elles prouvent la non-participation globale de tout le parenchyme au processus d'hyperplasie.

b) Le cytoplasme :

On note habituellement un aspect clair du cytoplasme qui semble homogène ou quelquefois très finement granuleux. Cet aspect clair serait dû, pour Zweibaum, à ce que les perturbations apportées par la cancérisation à l'équilibre du système colloïdal font que le cytoplasme des cellules cancéreuses est plus ou moins dépourvu

de constituants protéiques ou lipoides qui fixent les matières colorantes. Cet état clair est différent de l'état vacuolaire, fréquent parmi les cellules cancéreuses.

Le May-Grünwald-Giemsa colore le cytoplasme en bleu pâle. Le cytoplasme des cellules cancéreuses est à dominante basophile. A la limite de la visibilité, dans quelques cellules, nous avons constaté la présence au fort grossissement, de minuscules corpuscules de même couleur et de même intensité de coloration que le noyau.

Nous rapportons plus loin l'allure particulière que présente la cellule métastatique hépatique colorée par la méthode de Papanicolaou.

Le cytoplasme, dans un fort pourcentage de cellules, nous est apparu criblé de toutes petites vacuoles disséminées sans ordre.

Il nous faut noter aussi un fait qui nous semble important parce que très fréquent ; les ponctions dans un foie cancéreux ramènent un pourcentage voisin de 40 % de cellules néoplasiques sans cytoplasme, limitées uniquement au noyau, qui dans ces cas, présentent les monstruosités et caractères que nous verrons ci-dessous.

Dans d'autres cas, le cytoplasme dans lequel se trouvent ces noyaux cancéreux n'apparaît que comme une mince bordure très pâle, à peine visible, basophile, aux contours flous, brumeux. Tout se passe comme si le cytoplasme des cellules cancéreuses était beaucoup plus fragile, plus sensible aux facteurs dégénératifs que dans la cellule normale.

Cette constatation nous a semblé si importante que nous considérons le fait de trouver à l'hépatogramme de nombreux noyaux, gros et difformes, sans cytoplasme, comme un élément en faveur du diagnostic de malignité.

c) Le noyau :

Le fait que la taille des noyaux des cellules cancéreuses soit augmentée dans des proportions souvent importantes est bien connu. Quensel et Mac Carty en 1932 s'occupant spécialement des cellules des exsudats signalent les grandes dimensions des noyaux cancéreux. Scherchulskajia et Wermel, que nous avons déjà cités, ont donné des courbes de ces variations volumétriques des noyaux après mensuration précise et qui ne sont pas parallèles à celles des variations du volume des corps cellulaires, ce qui amène une altération du rapport nucléo-plasmatique. Roussy, également, signalait que cette hypertrophie nucléaire n'est pas compensée par une augmentation proportionnelle du cytoplasme. Le rapport nucléo-plasmatique, constant dans les tissus normaux, subit donc une élévation considérable. Le noyau occupe souvent le tiers, la moitié ou même les trois quarts de la surface cellulaire.

Phénomène concomitant de l'anisocytose, la variation de taille d'un noyau à l'autre dans les prélèvements néoplasiques est également très importante. Cette anisocaryose peut aller de 1 à 6.

Il peut exister normalement (Macary) une légère anisocaryose, mais n'allant jamais au-delà d'une augmentation du simple au double.

La forme de ces noyaux est modifiée dans

le sens de l'irrégularité. Extrêmement polymorphes, ils peuvent être ovalaires, réguliers, quelquefois arrondis ou rectangulaires, plus souvent, bosselés, polycycliques, bourgeonnants ou rectangulaires avec un étranglement central.

Leur structure est assez lâche, non homogène, moins dense que celle des noyaux hépatiques normaux. Quelquefois, certains noyaux sont hyperchromatiques. Cette hyperchromaticité des noyaux traduisant l'exagération de leur teneur en chromatine serait, pour Roskin et Borst, non pas un phénomène consécutif à des altérations du métabolisme cellulaire, mais relèverait d'un phénomène primitif et fondamental de la cancérisation. Ces noyaux sont souvent le siège de lésions dégénératives qui se traduisent par des phénomènes de pycnose, caryorrhexis, caryolyse. Ces phénomènes, en raison de la grande taille des noyaux cancéreux se présentent avec une netteté remarquable et se traduisent par des images présentant une véritable explosion du noyau dont les débris sont dispersés dans toute l'aire cytoplasmique.

Les nucléoles, souvent nombreux (5 à 6) sont tantôt réguliers, sphériques ou plutôt ovoïdes, tantôt irréguliers et anguleux.

Le trait le plus caractéristique du nucléole dans les cellules cancéreuses est sa tendance à l'hypertrophie. Stenus avait déjà précisé ces données en mesurant, en 1925, les nucléoles dans les tumeurs diverses (vessie en particulier). Il trouve que leurs dimensions s'accroissent au fur et à mesure que la malignité de la tumeur s'accuse.

Quensel estime que le diamètre des nucléoles va de 3 à 3,5 μ dans les papillomes et

atteint 4 à 6,5 μ . dans les épithéliomas. Cet auteur a cherché à évaluer de façon rigoureuse l'augmentation de dimension de l'appareil nucléolaire. Il considère, en effet, que c'est l'un des critères, à l'échelon cellulaire, le plus sûr de la nature maligne. Il a calculé le rapport nucléolo-nucléaire n/N des diamètres des ellipsoïdes nucléolaires et nucléaires qui serait de 0,14 à 0,20 pour des cellules normales, tandis que dans les cellules cancéreuses, il serait de 0,20 à 0,50.

Ces recherches sont confirmées par celles de Mac Carty pour qui l'hypertrophie nucléaire serait un signe pathognomonique de la cancérisation cellulaire.

Karp a repris les mensurations de Quensel. Ses conclusions sont moins catégoriques que celles de Quensel mais vont dans le même sens.

Ces données sont également confirmées par une étude de Eva Hammeder, William, Guttman et Halpern.

Nous avons également très souvent constaté, dans les cellules néplastiques de nos hépatogrammes la présence de nucléoles très hypertrophiques mais nous avons aussi trouvé des nucléoles de taille normale et des cellules aux noyaux monstrueux sans nucléole.

ALLURE PARTICULIERE DE LA COLORATION DE PAPANICOLAOU

a) La cellule normale :

Le cytoplasme présente de petites granulations de teinte grenat, très nettement visibles et d'autant plus serrées qu'elles sont plus près du noyau, ne laissant qu'une bande mince périphérique sans granulations. Celles-ci

tranchent sur le fond basophile vert-bleu de Prusse du cytoplasme. D'autres petits corpuscules sphériques dont la taille est identique aux précédentes s'en distinguent par leur plus grande réfringence, de même teinte mais d'intensité considérablement plus importante.

Le noyau, très chromophile, vert foncé (vert bouteille) contient 2 à 4 nucléoles de petite taille, disséminés sans ordre.

Ce noyau est toujours de forme sphérique, aux limites bien nettes.

b) La cellule métastatique :

Le cytoplasme, là encore, est souvent absent, ou se trouve si diminué qu'il n'est réduit qu'à une mince bordure autour du noyau. Les limites cellulaires sont floues.

Il n'existe pas de granulations grenat ci-dessus décrites.

Les noyaux, irréguliers, boursoufflés, polycycliques, présentent entre eux des différences d'affinités tinctoriales :

Certains sont vert-bleu de Prusse, d'autres vert-clair.

Dans l'ensemble, les noyaux sont moins intensément colorés, de tonalité plus verte que les noyaux normaux. Il est très fréquent de voir avec la méthode de Papanicolaou de petits corpuscules intranucléaires arrondis très chromophiles, vert olive intense ou noirs, disposés dans tout le noyau, épars, ou au contraire, groupés en couronne autour de zones nucléaires arrondies plus claires.

Il est intéressant de noter à ce sujet que Payet, Camain et Pene ont récemment insisté sur l'existence d'inclusions sphériques intracytoplasmiques de 1 à quelques μ de diamètre, qu'ils ont tenté de rapprocher des corps d'inclusion de nature virale.

CONCLUSION A L'ETUDE DE LA CELLULE METASTATIQUE

L'étude cytologique de la métastase est précieuse.

Bien que la cytologie ne permette pas encore de déceler des structures absolument pathognomoniques du cancer qui permettraient de trancher de façon certaine, elle fait connaître de nombreuses particularités de constitution des cellules néoplasiques qui créent tout au moins de très fortes présomptions en faveur de leur nature cancéreuse.

- grande taille des cellules, fréquence de cellules à cytoplasme atrophié ou absent, anisocytose insolite, anisochromie nucléaire, polymorphisme des noyaux, affinités tinctoriales particulières, hypertrophie nucléolaire, etc...

D'autre part, le cytodagnostic par hépatogramme est souvent fort simple et fort concluant. En effet, reconnaître la cellule hépatique dans un étalement est la chose la plus facile du monde ; quand on l'a vue une fois, on la reconnaît au premier coup d'oeil. Lorsque sur les lames on trouve en abondance des cellules, généralement en amas, qui ne sont pas des cellules hépatiques, il y a gros à parier qu'il s'agit de cellules cancéreuses, en principe métastatiques, et lorsque ces cellules présentent des difformités, des monstruosité, des mitoses, la probabilité devient une certitude.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

--

Nous rapportons dans ce chapitre quelques observations où l'hépatogramme nous a permis, soit de confirmer un diagnostic (observations 1 à 3); soit d'établir ce diagnostic (observations 4 à 7), soit encore de redresser un diagnostic clinique erroné (observation n° 8).

OBSERVATION N° I

Monsieur Raymond VA... 75 ans entre le 11-3-57 à l'Hôpital Rothschild.

Il présente un état général très mauvais ; il est amaigri, anorexique, le teint jaunâtre, les conjonctives subictériques.

L'hypocondre droit est douloureux et à la palpation on sent un foie gros et ferme. Sa surface est irrégulière, mais l'on ne perçoit pas de nodosités.

La formule sanguine montre une hyperleucocytose à 21.000 avec polynucléose à 82 %. Le nombre des globules rouges est normal : 4.600.000.

Le taux de l'urée est à 0,32 g/l.

La vitesse de sédimentation est accélérée: 43 mm la première heure et 70 mm la deuxième heure.

La radiographie de l'estomac montre des images typiques de néoplasie.

L'hépatogramme pratiqué le 18 mars montre :

- une très forte densité cellulaire,
- quelques cellules hépatiques normales,
- mais surtout de très nombreuses cellules monstrueuses, au cytoplasme peu important, peu visible, bleuâtre, vaporeux, sans granulations et aux noyaux énormes, bourgeonnants, quelques-uns très clairs, et d'autres fortement chromophiles aux nucléoles nombreux et anormalement grands.

CONCLUSION : Cancer secondaire du foie.

Le malade décède le 27 mars. La nécropsie confirme les données de l'hépatogramme.

OBSERVATION N° 2 :

Voici une autre observation où l'hépatogramme vint apporter sa confirmation à un diagnostic clinique fortement probable :

Monsieur André BAM..., 61 ans, magasinier, est hospitalisé à l'Hôpital Rothschild pour une augmentation de volume de l'abdomen.

L'état général est médiocre, mais l'appétit est conservé. Le malade qui avoue avoir consommé 2 litres de vin quotidiens se plaint de douleurs de mollets et de nervosisme (irritabilité, instabilité...).

A l'examen, il existe une ascite de moyenne abondance avec une circulation collatérale discrète.

Le foie déborde de 3 travers de doigt. Il est dur mais non douloureux, ni même sensible.

La rate n'est pas perçue. Par ailleurs, les aires ganglionnaires, l'examen pulmonaire, cardiovasculaire et nerveux, sont normaux.

L'urée est à 0,60 g/l. Mac Lagan : 13
Gros : 1,3

L'hépatogramme révèle :

- une surcharge stéatosique diffuse importante.
- les hépatocytes normaux sont rares.
- certaines cellules sont surchargées modérément par des gouttes de graisse de taille moyenne (diamètre nucléaire). Du cytoplasme granuleux normal se voit entre ces vésicules.
- d'autres ont un aspect cytoplasmique spongieux, avec de minuscules vacuoles irrégulières. Le cytoplasme est clair ; ce sont des cellules oedémateuses, à gros noyau et nucléole bien visible.
- certaines, petites, ont un cytoplasme homogène et sombre. Les corps de Berg sont absents. Il existe une infiltration de granules de pigment biliaire.
- le noyau dans ces cellules, est normal. Dans quelques-unes, il apparaît lésé : le réseau de chromatine n'est pas visible et se présente comme un anneau éosinophile.

CONCLUSION : Cirrhose hypertrophique alcoolique ; diagnostic confirmé par la ponction biopsie.

OBSERVATION N° 3

Monsieur Jean BAL... 73 kg, 37 ans, Caporal-Chef engagé, entre à l'Hôpital du Val-de-Grâce en Juillet 1957 pour une asthénie progressive avec anorexie et un oedème des deux membres inférieurs.

A l'examen, à l'entrée, on se trouve en présence d'un malade en assez bon état général.

- l'appétit est à peu près conservé.
- il n'existe pas de trouble du transit :
ni constipation, ni diarrhée. Pas de nausées.

Par ailleurs, le malade reconnaît volontiers une intempérance en boissons alcoolisées.

L'examen neurologique est négatif. Il n'existe pas, en particulier :

- de troubles de réflexes,
- de crampes des mollets,
- de cauchemars,
- de tremblements.

On note également un subictère des conjonctives et quelques varicosités des pommettes. La scopie est normale. L'examen abdominal montre un gros foie (débord de 3 travers de doigt) ferme et sensible. Pas de rate perceptible, ni ascite, ni circulation collatérale.

Mac Lagan : 21 Gros : 0,6 Urée : 0,15
Protides totaux : 70 g SA/SG : 34/35

L'hépatogramme pratiqué le 5/8/57 montre :

- une stéatose diffuse modérée de la plupart des cellules hépatiques : les cytoplasmes sont surchargés de 4 à 6 vésicules du diamètre du noyau.
- quelques cellules normales,
- quelques cellules infiltrées de pigment biliaire.

CONCLUSION : Il s'agit donc d'une stéatose isolée modérée d'origine éthylique.
La ponction biopsie pratiquée quelques jours plus tard, retrouvait les mêmes lésions.

OBSERVATION N° 4 :

Monsieur Etienne FL., mécanicien dentiste, 43 ans, entre à l'Hôpital Tenon le 6/2/57, envoyé par son médecin avec le diagnostic d'ictère catarrhal.

Au début février, le malade présente un état général médiocre :

A l'asthénie s'associe un syndrome digestif : anorexie, nausées au réveil, alternance de diarrhée et constipation, état saburral de la langue. Il existe également un syndrome douloureux : arthralgie, douleurs des membres inférieurs exagérées en décubitus.

Vers la fin Février, l'asthénie est de plus en plus importante, les arthralgies et la migraine persistent et il apparaît un subictère conjonctival.

Au début mars, le malade, qui présente une fébricule vespérale à $37^{\circ}8-38^{\circ}$ a perdu 5 kg en 3 semaines.

A l'examen, à cette date, on note :

- un subictère de la peau,
- l'abdomen, souple à gauche, se défend légèrement à droite,
- le foie déborde de 3 travers de doigt. Il est sensible et dur. Il n'y a pas d'ascite, ni de circulation collatérale. La rate est normale.
- Les appareils cardiovasculaire, pulmonaire, sont normaux.

Il n'existe pas de troubles du système nerveux. Les ganglions sont normaux.

La formule sanguine montre : une leucocytose à 18.600 avec polynucléose neutrophile à 88 %.

Il n'y a pas d'anémie : 4.200.000 G.R.

Les tests fonctionnels hépatiques n'ont pas été de grande aide :

protides : 90 g/l SA/SG : 59/31 = 1,9
Thymol : 50 Hanger + Urée : 0,25 g/l
Gros : 1,7 Bilirubinémie : 10 mg
Galactosurie : la concentration dans le 2ème
échantillon est de 8,30 ‰.

Il n'y a pas de galactose dans les autres échantillons.

OBSERVATION N° 5

Monsieur Claude BER... entre à l'Hôpital Rothschild en février 1957 pour une augmentation du volume abdominal, assez rapide, puisqu'elle aurait débuté, selon le malade, la semaine précédente, et un oedème des membres inférieurs.

Par ailleurs, il ne se plaint d'aucun trouble : ni digestif, ni hémorragique, ni neurologique.

L'examen révèle :

- une ascite de moyenne abondance, tendant légèrement l'abdomen, sillonné par une circulation collatérale. Le foie n'est que légèrement augmenté de volume, la rate est normale.

L'oedème des membres inférieurs est blanc, mou, prenant le godet et n'est pas douloureux.

Les épreuves de la sensibilité et les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Les épreuves de laboratoire montrent :

le test de Gros : 3,40 le thymol : 11
taux de prothrombine à 63 %

La sédimentation globulaire est augmentée :
première heure : 22 mm - deuxième heure : 51 mm.

L'urée : 0,20 Protides totaux : 93,5
SA/SG : 36 1/2/57.

La ponction hépatique révèle :

- des cellules hépatiques au cytoplasme clair, sans granulation, amorphe, agrandi, boursofflé, avec dans certaines quelques grains de pigment biliaire noirâtre.
- un nombre important de cellules grasses dont le cytoplasme est ajouré par des vésicules arrondies du diamètre du noyau.
- Aucune anomalie des noyaux.

CONCLUSION : Présence de cellules oedémateuses et de cellules grasses qui orientent vers le diagnostic d'hépatite cirrhogène stéatosique.

L'évolution vers l'amélioration par le sevrage des boissons alcoolisées, extrait de foie, vitamines du groupe B, acides aminés, vint confirmer le diagnostic.

OBSERVATION N° 6

Monsieur André LUC... 50 ans, entre à l'Hôpital Rothschild le 16 février 1957 pour une augmentation de volume de l'abdomen et un oedème des membres inférieurs. Ces troubles sont apparus depuis un mois.

L'examen de l'abdomen met en évidence une ascite de moyenne abondance dont le liquide, Rivalta +, contient 30 g/l d'albumine, quelques hématies, et quelques cellules mononucléées.

Le foie est ferme, gros, mais sa surface est régulière. L'examen pulmonaire est normal, les réflexes ostéo-tendineux, la sensibilité et le psychisme sont également normaux.

Le malade reconnaît une légère intempérance éthylique.

La formule sanguine montre une petite leucocytose à 10.600 sans anémie.

Urée : 0,30 g/l Cholestérol E/T : 0,8/1,4
Bilirubine : 24 mg Thymol : 10 Gros : 2,8
Protides SA/SG : 43/41 = 1

Seule, la vitesse de sédimentation est très perturbée : 1ère heure : 64 mm, 2ème heure : 98 mm.

L'hépatogramme pratiqué le 12 mars montrait

- des cellules hépatiques normales, sans altération cytoplasmique ni nucléaire.

Le lendemain, un nouvel hépatogramme montrait cette fois des cellules néoplasiques avec :

- un fort pourcentage de noyaux isolés, les uns peu colorés, les autres au contraire très chromatophiles, très gros, irréguliers, avec une anisocytose très élevée.

Ces noyaux ne ressemblent en rien aux noyaux des cellules hépatiques.

- des cellules au cytoplasme à peine visible, dessinant autour des noyaux une fine couronne mal limitée. Les noyaux eux-mêmes, énormes, festonnés, irréguliers contiennent de très gros nucléoles.

CONCLUSION : Nous nous arrêtons donc au diagnostic de cancer secondaire du foie.

Le malade succombe au mois d'Avril et le diagnostic fut confirmé.

OBSERVATION N° 7

Voici une observation où le simple hépatogramme nous a permis, sinon d'affirmer le diagnostic, du moins de le suspecter.

M. Tak.... Djel...., 49 ans, Arabe de Grande Kabylie, se présente à la consultation, début septembre 1957 pour état d'adynamie générale et une ascite apparue en juillet de la même année :

A l'examen, il se présente l'abdomen tendu par une ascite importante et sillonné par une circulation collatérale bien visible. L'état général est perturbé : maigre (59 Kg - 1m68); les traits tirés, le teint blafard, jaunâtre, la conjonctive sub-ictérique. L'appétit est médiocre. On note quelques varicosités sur les pommettes.

A la palpation, la rate est perceptible et sensible. Le foie est gros, dur et douloureux.

Les réflexes sont normaux.

C'est un "douloureux" : tout lui fait mal (les lombes, l'hypocondre droit, les mollets, les articulations).

Tak.... Djel...., très francisé, nous apprend au cours d'un interrogatoire (peut-être un peu tendancieux) qu'il n'est pas aussi sobre que le voudrait sa religion (1 litre de vin et 5 anisettes par jour) nous pensons donc à la cirrhose de Laënnec.

La ponction de l'ascite ramène un liquide citrin et permet de sentir un foie gros, dur, irrégulier.

Le test de Gros est à 4 cm³, l'épreuve de

la galactosurie provoquée montre : dans le premier échantillon une concentration de 14 ‰, 6 ‰ dans le deuxième échantillon et 1,5 ‰ dans le troisième.

L'hépatogramme, sur 6 lames faites en 2 ponctions de zones différentes montre :

- des cellules hépatiques graisseuses, surchargées modérément ;
- des cellules hépatiques au cytoplasme homogénéisé, sans granulation, trouble, aux contours flous, contenant pour un grand nombre d'entre elles des inclusions de pigment biliaire. Les noyaux sont normaux.
- des cellules anormales au cytoplasme peu important, basophile, dont les contours sont peu nets.

Les noyaux de ces cellules sont énormes, de 3 à 5 fois plus grands que les noyaux hépatiques normaux. Quelques-uns sont polycycliques. On note entre eux une importante différence de coloration. Dans certains noyaux, on voit quelques nucléoles gigantesques.

Par conséquent, nous avons là des cellules d'allure cirrhotique (2ème stade) et des cellules qui évoquent une néoplasie. Mais les caractères de ces dernières ne nous ont pas semblé assez nets pour oser parler de cancer et nous gardons le diagnostic de cirrhose alcoolique suspecte.

Au mois de novembre de la même année, ce malade était méconnaissable ; les ponctions d'ascite ont été de plus en plus fréquentes ramenant un liquide hémorragique. L'anorexie est totale avec des troubles digestifs importants (diarrhées). L'état général s'effondre et le

malade succombe à la fin du mois de novembre.

L'autopsie a révélé des tumeurs de la taille d'une grosse noix, de teinte roussâtre, enchâssées dans le parenchyme et poussant des prolongements dans un foie scléreux, dur, verdâtre et qu'il s'agissait d'un adénocarcinome avec cirrhose.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Le diagnostic clinique différentiel de la cirrhose hypertrophique et du cancer secondaire du foie est loin d'être toujours évident ; le gros foie cancéreux ne présente pas toujours son aspect classique marronné, dur et fixé ; il peut garder longtemps son volume normal et ne superficialiser ses noyaux que très tardivement.

D'autre part, un cortège de signes vient souvent dérouter le diagnostic et évoquer la cirrhose (phénomènes douloureux, ascite, ic-tère, etc...).

II.- Si les tests biologiques hépatiques sont des réactions très utiles au clinicien pour étayer un diagnostic ou suivre une hépatographie, ils ne donnent pourtant pas une véritable "signature" sérique spécifique, et leur interprétation doit être prudente.

III.- La ponction biopsie est un examen précieux, irremplaçable pour l'étude de l'histologie et de l'architecture du foie. Mais elle est peu traumatisante et douloureuse, acceptée sans enthousiasme par le malade et ne peut être recommencée souvent.

IV.- L'hépatogramme (frottis de foie) pratiqué après ponction simple avec une aiguille de petit calibre, 8/10ème de mm, est une manœuvre indolore, pratiquement sans

contre-indication. Il permet une étude cytologique délicate ; les cellules hépatiques isolées ne sont pas déformées par la compression réciproque des autres cellules. Leur forme n'est plus alors polyédrique, mais sphérique. L'expansion plus grande en rend les détails cytoplasmiques plus aisément perceptibles.

La facilité et l'innocuité de la manoeuvre permettent la répétition des examens aussi souvent qu'il est nécessaire, et la surveillance fréquente des lésions suspectes.

V.- L'hépatogramme du cancer secondaire du foie nous a permis de mettre en évidence, à l'échelon cellulaire, un certain nombre d'anomalies dont l'ensemble témoigne en faveur de la malignité probable des éléments.

D'autre part, l'hépatogramme est presque toujours concluant ; l'observation sur les lames d'étalement de cellules n'ayant aucune raison de se trouver dans le foie, et lorsque ces cellules présentent des monstruosité, des mitoses plus ou moins anormales, la présomption devient certitude.

VI.- Les lésions de la cellule du gros foie cirrhotique nous semblent assez nettes pour orienter le clinicien vers la cirrhose.

L'hépatogramme d'un gros foie alcoolique, dont la ponction aveugle peut intéresser aussi bien un nodule hyperplasique de régénération qu'une zone en voie de nécrose, ne permet pas de diagnostiquer la variété de cirrhose.

Toutefois, au cas où plusieurs hépatogrammes pratiqués en des zones différentes du foie montreraient des lésions identiques, le diagnostic du stade évolutif serait très probable.

VII.- Nous pensons donc que l'hépatogramme, examen parfaitement toléré, sans contre-indication, facile à exécuter, peut fournir, à côté des épreuves biologiques fonctionnelles et de la ponction-biopsie, un apport intéressant dans le diagnostic différentiel de la cirrhose hypertrophique alcoolique et du cancer secondaire du foie.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : ETIENNE BERNARD	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

- ALBOT Guy
Hépatites et cirrheses
Paris Masson 1931
- ALBOT Guy, HERMAN J., CORTEVILLE M.
Essais cliniques, histologiques sur
l'évolution de la stéatose à la cirrhose
alcoolique
Presse Médicale 61, 1953, p. 589-593
- ALBOT Guy, DUPUY R., HERMAN J., CORTEVILLE M.
Syndrome histo-biologique des hépati-
tes alcooliques chroniques
S.H.P. 22-6-54 30 n° 4 p. 2531-2559
- BESANÇON J., LAMOTTE-BARILLON, BARBIER
Essai de confrontation clinique, bio-
logique et histologique dans quelques
maladies du foie
S.H.P. 1950 page 1941
- BOLLACK
De la valeur des examens microscopi-
ques sur du matériel prélevé par
biopsie ou ponction
Revue chirur. Paris 73 3-4 mars,
Avril 1954
- CACHERA R., DARNIS F.
Etude anatomique des stades initiaux
des cirrheses alcooliques
Rev.int. hépatologie 1951 n° 4
p. 1180

CACHERA, LAMOTTE BARILLON

Etude clinique, biologique et histologique des stéatoses du foie
Bulletin et mémoire de la société Méd.
Hôp. Paris 24-2-50

CAZAL

Histopathologie du foie, Masson 1956

CHIRAY M., N. FIESSINGER et M. ROUX

Presse Médicale 22-7-1941 p. 785

COHEN-SOLAL

Cytodiagnostic des cancers : sa valeur pratique
Thèse Alger 1939 n° 25

DELARUE

Valeur de la méthode cytologique
Sem.Hôp.Paris 30-6-52 n° 48 Bibliographie

FABRE et CRUVEILHIER

Ana.Path. Livre XXXVII p. 4

FIESSINGER N.

La cellule hépatique
Masson 1911

FIESSINGER

Revue du foie 1945 p. 209

FIESSINGER N.

L'hépatogramme en clinique courante.
Le Sang 12-1938 p. 102-107 et Soc.hématologie 5 novembre 1937

FROLA

Il puntato epatico nella diagnosi delle malattie del fegato
Pozzi Roma 1935

FROLA

Presse Médicale 24-7-35 p. 1198
Etude clinique de l'état fonctionnel du
foie par la ponction

GRYNFELT

Biologie Médicale 1935 p. 350-400

HARVIER P., DI MATTEO J. et BESCOLO LIVERSAC
p.B.F. du foie et de la cirrhose pig-
mentaire
P.M. 25-3-53 p. 423-426

HOUCKE

Sur la technique et la valeur diagnos-
tique de la ponction de foie
Echo Médical du Nord 15 mai 1938 p.237

ISCH-WALL, PERLES

Ponction du foie dans les maladies du
sang
P.M. 1946 19 nov. 1938

ISCH-WALL, PERLES

Ponction du foie dans les ictères hémolytiques, cirrhoses pigmentaires, cancers mélaniques
Le Sang, 12-1938 p. 97-107

ISCH-WALL, PERLES

Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques dans les maladies du sang
Revue belge Soc.Méd. n° 10-3-1938 p.89-102

LEBON, COHEN-SOLAL, MANCEAUX

Epithélioma du foie diagnostiqué par
ponctions
Soc. de Méd. d'Alger 1er février 1939

LOISY C.

La stéatose alcoolique du foie
Thèse Lyon 1951

MACARY

Recherche histo-chimique, histo-physiologique sur le foie humain normal et pathologique
Thèse Montpellier 1952

MEERSEMAN F., PROUST R.

Recherches expérimentales sur les stades histologiques initiaux des cirrhoses.
Annales Ana.Path. 1947 17 236

MESSIMY

E.M.C. p. 705

MEYER, MAY-HUARD

Nouvelle recherche sur la ponction du foie
Bulletin de la Soc.Méd.Chirur. d'Indochine 13 1935 2 p. 1534

PAYET, PENE

Valeur et critique de la P.B.F.
Journal Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest
Février 1955 p. 206-209

PAYET

Revue du Praticien 21.2.58 p. 629

POLICARD

Précis histo-physiol. 1944

RIVIERE J., PENE P. et P. LOISEAU

La biopsie du foie à l'aiguille à propos de 164 cas
Journal Méd. de Bordeaux Janvier 1952
129 n° I, p. 5-18

TABLE DES MATIERES

--

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I : Technique	20
CHAPITRE II : Tolérance, Incidents Accidents	25
CHAPITRE III : La ponction normale	28
CHAPITRE IV : Aspect cytologique du foie aux différents stades :	39
- Stéatose anatomique isolée	39
- Hépatite cirrhogène stéatosique	41
- Hépatite cirrhogène cytolytique	43
- Régénération	46
CHAPITRE V : Aspect cytologique des métastases cancéreuses du foie	48
CHAPITRE VI : Observations	56
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	70

--

